

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE

THÈSE

N° 1097

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Nicolas BOUTOROFF

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 20 Mars 1918, à NEUILLY-s/-SEINE

Présentée et soutenue publiquement le

**Etude
des variations physio-pathologiques
de la
cuprémie et de leurs applications
en clinique humaine**

Président : M. LEMAIRE, Professeur

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, Boulevard St-Germain
PARIS

1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Nicolas BOUTOROFF

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 20 Mars 1918, à NEUILLY-sur-SEINE

Présentée et soutenue publiquement le



Etude
des variations physio-pathologiques
de la
cuprémie et de leurs applications
en clinique humaine

Président : M. LEMAIRE, Professeur

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, Boulevard S^t-Germain
PARIS
—
1958

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BÉNARD (H.), BROcq (P.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DEBRÉ (R.), DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LÉVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), RICHT (Ch.), SANNIÉ, SÉZARY, TANON, VELTER.

Doyen LÉON BINET.
Membre de l'Institut.

Assesseur JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS :

	MM.
Anatomie	CORDIER.
Anatomie pathologique	DELARUE.
Bactériologie	FASQUELLE.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT.
Biologie médicale	FAUVERT (R.).
Cancérologie médicale et sociale	JEAN-BERNARD.
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.).
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu MENEGAUX.
	Beaujon SICARD (A.).
	Salpêtrière MOULONGUET.
	Cochin QUÉNU (J.).
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ.
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.).
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART- D'ALLAINES.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M.).
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MATHEY.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (E.).
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS.
Clinique de puériculture	LELONG.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS.
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Clinique des maladies des enfants	CATHALA.
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO.
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BARIÉTY.
	Bichat JUSTIN-BESANÇON.
	Cochin MOREAU.
	Broussais DE GENNES.
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY.
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY- RADOT.
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN.
Cliniques obstétricales	Tarnier LANTUÉJOUL.
	Baudelocque VARANGOT.
	Port-Royal LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires	HAMBURGER.
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER.
Clinique Rhumatologique et Sociale	COSTE.
Clinique stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE.

Clinique urologique	MM.
Embryologie	FEY.
Génétique	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAMY.
Histologie	SOULIÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	VERNE.
Hygiène et médecine préventive	TURPIN.
Médecine du travail	JOANNON.
Médecine légale	DESOILLE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	PIÉDELIÈVRE.
Pathologie chirurgicale	GALLIARD.
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER.
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	LENÈGRE.
(Chaire à titre personnel).	
Pathologie médicale	MERKLEN.
Pathologie et thérapeutique générales	DECOURT.
Pédiatrie sociale	GARCIN.
Pharmacologie et matière médicale	MARIE.
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	HAZARD.
Physiologie	DOGNON.
Physique médicale	BINET (Léon).
Radiologie médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	DESGREZ (Henri).
Thérapeutique	PATEL.
	N...

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		GRASSET.
	DELMAS, pr. s. ch.		LEPAGE.
Anatomie	DEBEYRE.	Obstétrique	MERGER.
	OLIVIER.		MORIN.
	CABROL.		RAVINA.
Anatomie patholo-	M ^{lle} GAUTHIER-		ROBEY (M.).
gique	VILLARS.		LE LORIER.
	BUSSER.	Ophtalmologie ..	DES VIGNES.
	GOUYGOU.		BREGEAT.
Bactériologie	NEVOT.	Orthopédie	JUDET.
	CHRISTOL (D.).	Oto-rhino-laryng.	AUBRY.
	ETTORI, pr. s. ch.		MADURO.
Biochimie médic.	N...	Parasitologie	CHABAUD.
	N...		N...
Biologie médic. .	BOURLIÈRE.		ABOULKER.
Dermato-Syphi-			BAUMANN.
ligraphie	DUPERRAT.		GOSSET.
Embryologie	TUCHMANN.		LAURENCE.
	N...		LORTAT-JACOB.
Histologie	N...		OLIVIER.
	N...		POILLEUX.
Hydrologie	CORNET.	Pathologie chirur-	VERNE.
	BOYER, pr. s. ch.	gicale	DEBOST.
Hygiène	DEPARIS, pr. s. ch.		MATHEY.
			PIABEAU.
Maladies infec-			CAUCHOIX.
tieuses	BASTIN.		FAUREL.
	DÉROBERT, p. s. c.		BARCAT.
Médecine légale	GAULTIER.		GERMAIN.
et du travail ..	HADENGUE.		THOMERET.
	ALBAHARY.		MAURICE.
Neurochirurgie .	DAVID.		
Neurologie	LHERMITTE.	Pathologie expér	LOEPER.

Pathologie médi- cale	{	BOUDIN.	{	Pédiatrie	{	JOSEPH.
		CASTAIGNE.		MOZZICONACCI.		
		CONTE.		POLONOVSKY.		
		DOMART.		CHEYMOL, p. s. c.		
		LAMOTTE.		M ^{lle} LÉVY, p. s. c.		
		LAROCHE.		BARGETON, p. s. c.		
		MILLIEZ.		PARROT, pr. s. ch.		
		PEQUIGNOT.		DEJOURS.		
		PERRAULT.		GOUGEROT.		
		RAMBERT.		DJOURNO, p. s. c.		
Pathologie médi- cale	{	THIEFFRY.	{	Pneumo-Phtisiolo- gie	{	KREIS.
		TURIAF.		Psychiatrie		PICHOT.
		BRICAIRE.		Psychiatrie infan- tile	{	MICHAUX.
		ROYER.		Rhumatologie ..		DELBARRE.
		BRISSAUD.		Stomatologie	M ^{me} CHAPUT.	
		DEROT.		Thérapeutique ..	CERNÉA.	
		BOUVIER.		Urologie	CHASSAGNE.	
		MACREZ.			KUSS.	
		WOLFROMM.				

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent :

MM.		MM.				
Clinique chirurgi- cale	{	AMELINE.	{	HAGUENAU, p. s. c.		
		HUGUIER.		Clinique médicale {	KOURILSKY.	
		LÉGER.		MARCHAL.		
		PADOVANI		Clinique obstétri- cale	{	ECALLE.
		ROUX.		{	MAYER.	
Clinique médicale	{	RUDLER	Clinique ophthal- mologique	OFFRET.		
		BROUET.	Clinique urologi- gique	COUVELAIRE.		
		N...				
		DREYFUS.				

Secrétaire général de la Faculté J. MOREL.
Secrétaire M^{lle} CHAINTREUIL.

Conservateur, chargé de la Direction Docteur A. HAHN.
Conservateur M^{lle} GOICHON.
Bibliothécaires { M^{lles} DUMAITRE, LAURENT, LE NOIR,
QUIÉVRIEUX.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

En témoignage de ma grande affection
et de toute ma reconnaissance.

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

Auxquels je dédie cette Thèse.

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEMAIRE

Qui nous a fait l'honneur de bien
vouloir présider le jury de notre
Thèse.

A MON MAITRE, LE DOCTEUR ANDRÉ RAVINA

Médecin des Hôpitaux de Paris

Chef de Service à l'Hôpital Beaujon

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE PESTEL

Médecin des Hôpitaux de Paris

C'est à ses conseils et à son aide
que nous devons d'avoir mené à bien
ce travail.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR VARANGOT

MESSIEURS LES DOCTEURS LONGUET, WELTI, HEWITT

Hommages respectueux.

Nous remercions ici tout particulièrement M. BAILLY,
Chef de Laboratoire à la Pharmacie Centrale de l'Hôpital
Beaujon, qui a bien voulu se charger de la réalisation
des dosages cités dans ce travail.

INTRODUCTION

Parmi les oligo-éléments dont l'étude s'est trouvée dernièrement facilitée par l'introduction de techniques nouvelles, le fer a depuis longtemps retenu l'attention.

Chercheurs et cliniciens se sont attachés à préciser son rôle, tant dans l'hématopoïèse, où il rentre dans la composition du pigment qui charge les globules rouges, que dans les répercussions métaboliques qu'entraînent les troubles de son élimination. Des symptômes cliniques bien précis accompagnent les carences en fer, en dehors de la classique sidéropénie.

L'anémie chlorotique et le problème de la surcharge en fer de l'hémochromatose ont suscité déjà de nombreux travaux.

Plus modeste est jusqu'alors l'intérêt qui s'est porté à l'étude du cuivre.

Et pourtant, à mesure que l'on perfectionne les techniques de dosage, son rôle apparaît plus important qu'on le soupçonnait, non seulement dans le domaine précis de la biochimie, où il semble bien intervenir dans les phénomènes de respiration cellulaire, mais encore en clinique, où son dosage présente un réel intérêt.

Grâce à l'utilisation de substances radio-actives, l'étude des troubles biochimiques caractérisant la Maladie de Wilson a permis, tout d'abord, d'approfondir nos connaissances sur le métabolisme du cuivre dans l'organisme humain.

Il s'agit là d'une altération du métabolisme intermédiaire du cuivre due à une carence héréditaire en *Caeruloplasmine*, protéide de transport du cuivre dans le milieu circulant.

Si l'on ne retrouve pas en pathologie humaine de syndrome de carence cuprique, de nombreux travaux ont montré, récemment, l'étendue et la diversité des variations physio-pathologiques de la cuprémie.

Dans les limites qui nous sont imparties, nous nous attacherons, à l'aide de dosages du cuivre sanguin, à préciser l'importance et la signification des variations de la cuprémie dans des affections aussi diverses que les maladies infectieuses, les processus néoplasiques, les affections hépatiques et les anémies.

Dans un dernier chapitre, nous exposerons l'indéniable intérêt pratique de ces dosages au triple point de vue diagnostique, pronostique et thérapeutique.

METABOLISME DU CUIVRE

Moins bien connu que le métabolisme du fer, le métabolisme du cuivre en diffère apparemment à plus d'un point de vue.

Absorption.

On pense que l'absorption du cuivre chez le sujet normal est de 1 à 25 mg. par jour, soit 25 % environ du cuivre total ingéré (Van RAVESTEYN). Démontrée, mais difficilement mesurable, cette absorption s'effectue selon un mécanisme encore inconnu et l'on ne sait pas en particulier si, comme pour le fer, elle est réglée par le degré de saturation de l'organisme en cuivre.

Van RAVESTEYN a montré que l'ingestion de cuivre n'entraîne pas d'élévation de la cuprémie, ni d'augmentation de l'élimination urinaire. C'est seulement l'ingestion de doses massives qui permet d'augmenter passagèrement la cuprémie, et parallèlement, l'élimination urinaire.

SCHUBERT et coll. ont précisé chez l'homme ces données avec le Cu^{64} radio-actif. Après l'administration orale d'un sel de cuivre comportant du Cu^{64} , l'activité maximum est atteinte dans le sang après 12 heures, restant inférieure à 2 % de l'activité initiale ; 80 % de l'activité sont retrouvés dans les fèces dans les trois jours, et seulement des traces dans les urines.

Après injection par voie I.V., l'activité maximum est atteinte après 75 secondes dans le sang, représentant 60 % de l'activité initiale. Après 2 heures, elle est tombée

à 3,9 % de l'activité initiale. Elle augmente légèrement pendant les 48 heures suivantes, puis disparaît définitivement. 20 % de cette activité sont excrétés avec les fèces et une fraction notable dans les urines.

Excrétion.

Contrairement à celle du fer, qui est négligeable, l'élimination du cuivre est importante.

— Elle se fait essentiellement par voie bilio-intestinale (35 à 205 γ pour 100 cm³ dans la bile ; de 1,5 à 2,5 mg. par jour dans les fèces - Van RAVESTEYN).

— Dans les conditions normales, l'élimination urinaire est négligeable : de 0 à 100 γ par 24 h.

JEROME a estimé l'élimination de l'azote des acides aminés en 24 h. et il semble que, même chez les sujets sains, l'élimination urinaire du cuivre lui soit proportionnelle.

Utilisation et stockage.

On sait que le fer est utilisé essentiellement au renouvellement de l'hémoglobine, et qu'en dehors de cet usage, il est retenu dans les organes (foie et rate notamment) sous les deux formes essentielles de stockage que sont l'Hémosidérine et la Ferritine.

Pour le cuivre, si le pigment respiratoire de certains Invertébrés est une cuproprotéine (Hémocyanine), chez les Mammifères et chez l'homme le cuivre ne rentre pas dans la constitution ni de l'hémoglobine, ni des porphyrines.

Fixé aux protéines tissulaires, le cuivre est uniformément réparti dans l'organisme. Le corps adulte humain

contient de 100 à 150 mg. de cuivre, dont 64 mg. dans les muscles, 23 mg. dans les os, 18 mg. dans le foie. Par ordre de richesse décroissante en cuivre, les organes se classent de la manière suivante : foie, reins, cerveau, pancréas, rate, poumons, cœur, cheveux et os. Le foie, principal organe de stockage, joue le rôle de volant stabilisateur.

Mais on ignore sous quelle forme il est stocké, et quelles sont les proportions respectives du cuivre de réserve et du cuivre enzymatique.

De ces indications sur le métabolisme du cuivre, on peut conclure qu'il est régulièrement absorbé, que son élimination se fait assez facilement, et que le foie joue un rôle stabilisateur. Ceci rend difficile la réalisation d'épreuves d'hypercuprémie provoquée.

Mis à part le pigment respiratoire des Invertébrés, la quantité nécessaire et les taux présents excluent tout rôle énergétique ou plasmatique. Le cuivre ne peut vraisemblablement agir que comme effecteur enzymatique, ou comme co-enzyme, ou encore entrer dans la constitution d'un co-enzyme. Cependant on ne sait rien de la manière dont le cuivre sert ces importantes fonctions.

On a décrit une hépato-cupréine (KEILIN et MANN), des nucléo-propéides ferro-cupriques (SAHA), des acides gras liés à du cuivre (YOSHIKAWA). On a décrit aussi un certain nombre d'enzymes possédant un co-enzyme cuprique : acide ascorbique-oxydase, catéchol-oxydase, tyrosinase (FITZPATRICK et Coll.).

En fait, les acquisitions les plus solides sur le métabolisme du cuivre chez l'homme concernent les Cuproprotéines sanguines.

Cuivre sanguin.

On sait que, le fer de l'hémoglobine mis à part, le fer sanguin est lié pour la plus grande part à une β -1-globuline : la Sidérophiline.

Le cuivre dans le sang est réparti à peu près uniformément entre les globules et le plasma.

L'étude de la répartition, après administration de doses traçantes de Cu^{64} radio-actif, montre une distribution égale de l'activité entre les hématies et le plasma.

Toutefois, l'ingestion de quantités importantes de cuivre, 132 mg./kg chez le chien, montre que l'augmentation du cuivre plasmatique s'efface après 140 minutes, tandis que le cuivre globulaire continue à s'élever. Un tel transfert du cuivre du plasma vers les cellules peut être également réalisé « in vitro ». Le cuivre ainsi fixé ne peut être enlevé par des lavages répétés.

Le cuivre globulaire est lié à une albumine en un composé cupro-protidique de P.M. 34.000, dont la teneur en cuivre est de 0,34 %, isolé en 1938 par KEILIN et MANN sous le nom de Hémocupréine. En dehors de l'apport artificiel du métal, il semble que les variations du taux du Cu globulaire reflètent des modifications dans l'activité hématopoiétique.

Les variations du Cu plasmatique, souvent parallèles à des modifications du taux hépatique, semblent correspondre à l'activité accrue d'hypothétiques protéides cupriques dans une zone plus ou moins étendue de l'organisme.

Dans une série de travaux fondamentaux, mettant en jeu toutes les techniques modernes de la physico-chimie biologique, HOLNBERG et LAURELL ont isolé à l'état de pureté, à la fois dans le sérum de porc et dans le sérum humain, un nouveau complexe cupro-protidique de couleur bleu foncé, qu'ils ont appelé Caeruloplasmine.

Tout en ayant une grande similitude avec l'Hémocupréine de KEILIN et MANN, la caeruloplasmine s'individualise par des caractères bien tranchés :

A. — C'est une α -2-globuline de P.M. 151.000, comprenant 0,35 % de Cu par molécule. Le plasma normal en contient environ 30 mg. pour 100 cm³ et la caeruloplasmine représente environ 0,5 % des protéides plasmatiques. Elle représenterait au moins 90 % du Cu dans le sérum.

B. — Le Cu fait partie intégrante de la molécule et est responsable de la couleur bleu foncé de la protéine, dont le spectre d'absorption est semblable à celui des Hémocyanines.

Cette couleur bleue disparaît sous l'effet d'agents réducteurs tels que l'acide ascorbique, pour reparaitre en présence d'oxygène.

C. — La caeruloplasmine se comporte comme une oxydase vraie, la capacité d'oxydation du sérum étant proportionnelle au taux de cuprémie et de caeruloplasminémie.

Pour LAURELL et HOLNBERG, la caeruloplasmine, enzyme oxydant essentiel du plasma, constitue la principale cuproprotéine du sérum humain et la principale forme de transport du cuivre dans l'organisme.

Cependant, à la suite des travaux récents, il semble peu vraisemblable qu'elle soit une forme de transport du Cu absorbé par le tube digestif, car, au contraire de la Sidérophiline ou β -1-globuline, qui transporte le fer, elle est entièrement liée au cuivre à l'état normal.

KEIDERLING a montré que l'injection I.V. de 0,5 mg. de Cu par kg., chez le chien, entraîne une élévation de la cuprémie très importante, et ce cuivre additionnel, quoique non dialysable, donne directement un complexe coloré avec le diéthylthiocarbamate, ce qui n'est pas le cas de la caeruloplasmine. Après 3 heures, la cuprémie a repris sa valeur initiale et est représentée pour 90 % par un Cu non dialysable et ne réagissant pas directement avec le diéthylthiocarbamate.

Les formes de transport seraient précisément la sidérophiline non saturée par le fer, et sans doute des protéines banales.

Notons enfin que la liaison entre cuivre et protéine se ferait, d'après MACHEBŒUF et VISCONTINI, par l'intermédiaire du tryptophane, vu l'affinité toute spéciale de cet acide aminé pour le cuivre.

BESOINS QUOTIDIENS ET VALEURS PHYSIOLOGIQUES

Les besoins quotidiens sont au minimum de 7 à 8 mg. chez l'enfant et de 2 à 3 mg. chez l'adulte pour maintenir un bilan positif.

Chez la femme, la teneur en cuivre est de 950 à 1.230 γ par litre de colostrum, de 600 à 950 γ pour le lait au deuxième mois de l'allaitement et de 300 à 700 γ pour le lait au 9^e mois.

Le lait de vache est moins riche, 170 à 500 γ dans le lait d'été, moitié moins dans le lait d'hiver, mais le transport dans les récipients métalliques et les traitements industriels peuvent l'enrichir.

Nos dosages ont été effectués, grâce à l'obligeance de M. BAILLY, chef de Laboratoire à la Pharmacie Centrale de l'Hôpital Beaujon, par la méthode de PETERSON, modifiée par BOHNON :

— Défécation trichloracétique après acidification par l'acide chlorhydrique 2N, pour libérer le cuivre de ses liaisons protéiques.

— Le fer est complexé par le pyrophosphate de Na.

Le pH est ajusté à 7,5 au moyen de solutions de phosphate tripotassique, puis d'acide chlorhydrique.

— La réaction colorée est donnée par le Bicyclohexanone-oxalyl-dihydrazone.

La lecture au spectrophotomètre est faite par rapport à une gamme type.

Insistons sur les difficultés de réalisation pratique de ces dosages :

1° Les prélèvements sanguins doivent être effectués chez les malades à jeun et toujours à la même heure : on note en effet des variations importantes de la cuprémie au cours de la journée, le taux du cuivre est plus élevé le matin, et va en s'abaissant progressivement vers le soir.

SAVAGNONE, pratiquant des dosages chez douze malades présentant des processus inflammatoires divers, trouve les chiffres moyens suivants : 156 γ à 8 heures ; 135 γ à 13 heures ; 106 γ à 21 heures.

2° Le matériel de prélèvement ainsi que celui qui sert aux dosages, doit être soigneusement lavé à l'eau bidistillée et protégé de toutes impuretés : en effet, l'eau courante et l'air ambiant peuvent renfermer des traces de cuivre susceptibles de fausser considérablement les résultats.

3° Tous les réactifs doivent être « testés », afin de s'assurer de leur pureté et de l'absence de traces de cuivre.

4° Afin d'éliminer toutes ces causes d'erreurs, les chimistes ont pratiqué deux dosages séparés du cuivre sur chaque échantillon de sang de nos malades.

Nous appellerons Cuprémie le taux de cuivre dans le sérum. Nous avons trouvé un chiffre moyen de $105 \pm 15 \gamma$ pour 100 cm³ de sérum chez l'homme adulte normal, et n'avons pas noté de différence sensible chez la femme, en dehors des périodes menstruelles. Le plus souvent, nous avons étudié comparativement les variations de la sidérémie, dont la valeur normale est de $140 \pm 40 \gamma$ pour 100 cm³.

Variations physiologiques.

Grossesse et nouveau-né. — La plupart des auteurs ont remarqué, à partir du 3^e mois de la grossesse, une augmen-

tation du cuivre sérique, qui atteint des taux de 200 à 250 γ pour 100 cm^3 lors de l'accouchement. Celui-ci est suivi immédiatement par une chute brutale de la cuprémie. Le taux du cuivre sérique pendant les suites de couches est exceptionnellement bas, alors que la sidérémie est élevée (DE VRIES).

Contrastant avec l'hypercuprémie importante de la mère, le taux du cuivre plasmatique dans le cordon est 4 à 10 fois moins fort (52 γ en moyenne), le placenta fixant apparemment une partie du cuivre.

Pendant les premiers jours de la vie, la cuprémie de l'enfant est basse : 85 γ . A ce moment, le foie contient jusqu'à 20 mg. de fer par kg d'organe frais.

Prématuré. — Le sang du prématuré a une teneur élevée en cuivre (195 à 235 γ %, d'après LESNE, ZIZINE et BRISKAS).

Le cuivre est mis progressivement en réserve, au cours de la vie fœtale, dans le foie et la rate. Mais ces réserves sont moindres chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme, en opposition avec leurs cuprémies respectives.

CARENCE EN CUIVRE

Les carences cupriques chez l'animal sont actuellement bien connues.

Citons les travaux de MARSTON, CUNNINGHAM et DAVIS, qui ont rapporté à une carence en cuivre les troubles observés sur le bétail en Nouvelle-Zélande, en Australie et aux U.S.A., bétail nourri sur des pâturages appauvris en ce métal. La guérison de tous les signes pathologiques est obtenue par adjonction de sels de cuivre à l'alimentation de ces animaux.

Ces troubles peuvent aller jusqu'à la diplégie spastique totale, et sont dus à une dégénérescence de la moelle avec démyélinisation des fibres nerveuses des cordons postérieurs.

Les études expérimentales sur le porc ont permis à LAHEY, GUBLER et Coll. de définir un syndrome de carence cuprique chez l'animal :

1° Dans le sang :

- hypocuprémie et hyposidérémie ;
- anémie hypochrome et microcytaire ;
- leucopénie avec neutropénie ;
- diminution du cuivre dans les érythrocytes.

2° Diminution du cuivre tissulaire.

3° Anomalies du squelette.

L'administration de cuivre amena le retour à la normale des constantes sanguines.

Les auteurs pensent que ces troubles résultent d'une altération du métabolisme du fer, consécutive à une carence en cuivre chez les porcs.

En pathologie humaine, on ne connaît pas de syndrome équivalent, et les dosages pratiqués, en particulier dans les maladies dégénératives du système nerveux central, n'ont pas permis de retrouver d'analogie avec la maladie nerveuse du bétail. Il n'est guère que chez les nourrissons que l'apport très faible en fer et en cuivre permettrait l'installation d'une anémie à la fois ferri et cupri-prive.

Nous avons vu que le lait de femme est trois fois plus riche en cuivre que le lait de vache ; alors que le bilan cuprique ne devient négatif avec l'allaitement maternel que vers le 5^e mois, il l'est beaucoup plus tôt avec l'allaitement artificiel. Les réserves de cuivre hépatique, qui sont environ six fois plus importantes, relativement, chez le nourrisson que chez l'adulte, n'ont pas le temps de se constituer dans ce cas, en particulier chez le prématuré.

Cependant BUSH cite l'échec d'une tentative expérimentale visant à obtenir une hypocuprémie en nourrissant deux nourrissons, âgés l'un de 5 jours, l'autre de 8 mois, pendant 4 et 5 mois respectivement, avec un régime semblable à celui employé chez les porcs pour obtenir une carence en cuivre.

Par contre, STURGEON et BRUBAKER étudient des enfants présentant des œdèmes carentiels consécutifs à une diète lactée prolongée, constatent dans quelques cas une anémie hypochrome par déficit en fer, associée à une hypocuprémie très importante (24 à 68 γ pour 100 cm³ de sérum) et à une hypoprotéinémie.

Sachant que les anémies ferriprives s'accompagnent, comme nous le verrons plus loin, d'une hypercuprémie ou tout au moins d'un taux normal de cuivre sérique, les auteurs pensent que cette chute paradoxale du cuivre sanguin est le témoin d'une carence associée d'apport en cuivre. Les tests thérapeutiques leur ont montré que, dans ce cas, les différentes carences peuvent être amé-

liorées simultanément par un régime approprié et que, indépendamment des autres carences, l'hypocuprémie peut être corrigée par l'administration orale de sels de cuivre.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Cuivre et système nerveux central.

Une affection enrichit tout particulièrement nos connaissances sur le rôle et la destinée du cuivre dans l'économie : c'est la dégénérescence hépato-lenticulaire (D.H.L.), maladie du système métabolique.

Cette affection associe : une atteinte des corps striés, une cirrhose hépatique et une pigmentation particulière, sous forme d'un anneau vert cornéen ou anneau de KAISER-FLEISCHER.

Enfin, dernier caractère essentiel de la maladie, c'est une affection hérédo-familiale ; il s'agit généralement d'hérédité récessive, la transmission directe étant exceptionnelle.

Le trouble du métabolisme du cuivre a pour conséquence une rétention de ce métal dans l'organisme :

— La présence de cuivre au niveau de l'anneau cornéen a été établie par GERLACH et ROHRSCHEIDER et récemment par BRAND et TAKATS à l'aide de méthodes histochimiques, ainsi que par UZMAN.

— Il existe également au niveau du foie et des noyaux gris centraux un taux du cuivre global anormalement élevé, décrit par HAUROWITZ, GLAZEBROOK, CUMINGS, et dans le rein par RUMPEL.

MANDELBROTE et Collab. montra le premier, en 1948, au cours de l'étude de diverses scléroses multiples et maladies chroniques du système nerveux, une élimination urinaire de cuivre très accrue dans la D.H.L. Cette hypercuprurie,

confirmée par la suite par PORTER et par CUMINGS, est permanente et atteint le plus souvent de 10 à 20 fois la limite supérieure de la normale : de 0,55 à 3,8 mg. par 24 heures (alors que la normale est de moins de 100 γ par jour).

Elle ne signifie pas une élimination globale accrue de cuivre. ZINDAHL, réalisant des bilans avec ingestion de cuivre, a pu montrer que chez les sujets normaux, la plus grande partie du cuivre ingéré se retrouve dans les selles et très peu dans les urines, ainsi que nous l'avons vu plus haut ; au contraire, chez les malades atteints de D.H.L., on retrouve peu de cuivre dans les selles et davantage dans l'urine, mais le bilan reste positif.

MATTHEWS et Collab. et BEARN et Coll. ont montré que cette hypercuprurie était proportionnelle à une élimination également augmentée d'amino-acides dans l'urine. Le cuivre serait éliminé sous forme chelatée par les amino-acides.

Il existe en effet au cours de la D.H.L. une amino-acidurie importante signalée par UZMAN et DENNY-BROWN en 1948 et étudié depuis par PORTER, puis COOPER et Coll.

Il paraît bien établi actuellement, à la suite des recherches de COOPER, de MATTHEWS et BEARN, que cette amino-acidurie soit due à une lésion rénale liée à une anomalie congénitale des tubes contournés, avec défaut de réabsorption tubulaire des acides aminés et abaissement du seuil. Il peut du reste s'y associer d'autres anomalies urinaires, traduisant également un trouble de la réabsorption tubulaire : glycosurie, hyperphosphaturie (COOPER).

Cette amino-acidurie ne varie pas sous l'influence du traitement par le BAL, contrairement à l'élimination urinaire du cuivre. Elle ne peut donc que précéder ou être parallèle au trouble du métabolisme du cuivre.

La rétention tissulaire du cuivre s'accompagne de stigmates humoraux :

— Le taux du cuivre dans le plasma est variable.

MANDELBROTE, GLAZEBROOK, CUMINGS ont décrit une hypercuprémie modérée. BEARN, SULLIVAN ont noté une hypocuprémie dans d'autres cas.

— En réalité, le fait important est la diminution de la caeruloplasmine dans le plasma, démontrée par SCHEINBERG et GITLIN avec leurs méthodes spectrophotométrique et immuno-chimique.

Ce défaut s'accompagne également d'une diminution du pouvoir oxydasique du plasma.

BEARN et KUNKEL ont pu voir par électrophorèse une diminution du cuivre au niveau des α -2-globulines et par ingestion du Cu^{64} radio-actif, que la radio-activité restait confinée au niveau des albumines au lieu de se déplacer vers les α -2-globulines.

Malgré cette carence en caeruloplasmine, nous avons vu qu'est souvent observée une hypercuprémie, au moins modérée. Ce cuivre sérique en excès, qui dépasse de bien loin les possibilités de fixation de la caeruloplasmine, présente dans le plasma, serait lié à d'autres protéines plasmatiques non spécifiques : albumine, acides aminés, sidérophiline surtout, ce qui semble expliquer l'hyposidérémie observée chez ces malades (fer sérique de 64 à 70 γ %).

Quant à l'origine de cette carence, étant donné le caractère hérédito-familial de la D.H.L., elle est vraisemblablement congénitale.

Dans un travail récent, UZMAN étudie la distribution intra-hépatique du cuivre et son rôle dans l'étiologie de la D.H.L., à l'aide de ponctions-biopsie du foie, que l'auteur pratique chez des malades atteints de cette affection et chez leurs collatéraux indemnes de tous signes cliniques ou biologiques.

Il signale que le dépôt de cuivre dans le foie est un phénomène très précoce de la maladie, précédant l'apparition de la cirrhose et se rencontre également chez certains collatéraux jeunes apparemment sains.

Au point de vue histologique, on note chez tous ces

sujets des variations importantes dans les quantités de cuivre stockées dans les différents lobules hépatiques, et si certains sont saturés en ce métal, d'autres n'en contiennent pas du tout.

Par ailleurs, il n'y a pas de traces de cuivre dans les cellules de Kupfer et leur neutralité à l'égard du processus d'accumulation du cuivre dans le foie prouverait que le dépôt de quantités excessives de ce métal dans la D.H.L. provient non pas d'une élévation de la fraction labile du cuivre dans le plasma, mais d'une altération du métabolisme intra-cellulaire, qui entraîne l'élaboration de protéines anormales ayant une affinité accrue à fixer le cuivre.

En effet, l'étude électrophorétique des protéines libres du foie montre que les lobules hépatiques ne contenant pas de cuivre possèdent néanmoins un potentiel élevé de fixation de ce métal et forment ainsi des « réservoirs avides de cuivre supplémentaire » en dehors même de toute saturation des liquides tissulaires par les ions cupriques. Cette altération protéique primitive se rencontre également au niveau de l'anneau cornéen et explique sa constatation chez des sujets, collatéraux de malades atteints de D.H.L., cliniquement sains.

On voit en somme que deux anomalies métaboliques congénitale caractérisent la D.H.L. : d'une part une hyperamino-acidurie par défaut de réabsorption au niveau des tubes contournés, d'autre part un trouble de métabolisme du cuivre avec rétention tissulaire de ce métal.

Du point de vue pathogénique, ces deux anomalies biochimiques éclairent le mécanisme intime des lésions de la D.H.L.

Il semble que l'atteinte hépatique doive être considérée comme une cirrhose à la fois nutritionnelle, par déperdition rénale chronique d'acides aminés et toxique par surcharge cuprique.

Cette cirrhose serait ainsi à rapprocher d'une part de l'atteinte hépatique observée dans certains cas de syn-

drome de Toni-Debré-Fanconi, d'autre part de la cirrhose du diabète bronzé.

En ce qui concerne l'atteinte cérébrale de la D.H.L., un fait essentiel est à souligner en faveur du rôle pathogène de la surcharge du cuivre trouvée dans les tissus cérébraux : c'est l'analogie anatomo-clinique certaine qui existe entre les manifestations neurologiques de la D.H.L. et celles de l'intoxication manganique exogène.

Du point de vue thérapeutique, le BAL forme avec le cuivre un complexe soluble peu toxique et qui s'élimine facilement par le rein. MANDELBROTE, CUMINGS, puis DENNY-BROWN et PORTER, ainsi que BOUDIN et Coll., ont obtenu avec le BAL, chez des sujets atteints de D.H.L., une augmentation de l'hypercuprurie qui peut atteindre jusqu'à 7 fois le chiffre de base. Cependant l'importance de la déplétion cuprique, maxima lors de la première cure, tend à diminuer lors des cures ultérieures de BAL (BOUDIN).

Dans les autres affections neuro-psychiques, les dosages du cuivre sérique ont montré :

— Une cuprémie sensiblement normale chez les choréiques (122 γ), ainsi que dans la sclérose en plaques. Chez deux de nos malades atteints de sclérose multiloculaire, la cuprémie était respectivement de 97 γ et 118 γ %, tous les deux présentaient cependant une poussée évolutive de la maladie au moment des dosages.

— Le cuivre sanguin est légèrement élevé dans le Parkinson post-encéphalitique et dans les syndromes parkinsoniens (MATTHEWS).

— Par contre, il est abaissé dans l'arriération mongolienne, ne dépassant par 70 γ (TURPIN et Coll.).

Maladies infectieuses.

Le syndrome humoral de l'infection, qu'il s'agisse d'infection aiguë ou chronique, comporte une élévation

constante de la cuprémie, associée à une sidérémie le plus souvent abaissée, parfois sensiblement normale. Un simple coryza aigu fébrile peut entraîner une hypercuprémie importante.

Au cours des Tuberculoses évolutives, le déséquilibre du rapport cupro-sidérémique est net, en accord avec les résultats de KEIDERLING et de BRENNER.

TURPIN cite les valeurs moyennes suivantes pour le cuivre et le fer, en γ pour 100 cm³ de sérum :

Primo-infection	166/66
Tuberculose granulique	188/58
Méningite tuberculeuse	177/68
Tuberculose pulmonaire excavée ..	185/118

Nous avons retrouvé cette élévation du cuivre sérique chez les tuberculeux que nous avons suivis :

Tuberc. pulm. bilatérale excavée ..	210
Tuberculose granulique	152
Méningite tuberculeuse	140/105

Ces modifications se retrouvent dans toutes les infections :

Fièvre typhoïde	172/75
R.A.A.	152/94

Nous voyons que si, dans la tuberculose, il existe une élévation notable du cuivre et un abaissement du fer, dans le R.A.A. le fer reste sensiblement normal, tandis que le cuivre s'élève (BRENNER, TURPIN).

Au cours des infections, on constate une élévation parallèle du cuivre dans les globules rouges et dans le plasma et en même temps que la cuprémie s'élève, le foie s'enrichit en cuivre. SCHUBERT et Collab. ont montré, avec le Cu⁶⁴ radioactif chez le cobaye tuberculeux, que les poumons infectés présentent une radioactivité quatre à cinq fois plus grande que les poumons normaux.

Le balancement entre l'augmentation du cuivre et la diminution du fer, que l'on retrouve dans la plupart des

infections, s'observe également chaque fois qu'une protéine étrangère est introduite dans l'organisme, et HEILMEYER indique que les agents qui activent le système réticulo-endothélial, tels que les injections de lait, vaccins, antitoxine diphtérique, entraînent une élévation de la cuprémie.

Cependant, CARTWRIGHT n'a pu retrouver ces faits et par injection chez l'animal d'essence de thérébentine, agent stimulant, ou de bioxyde de thorium, agent de blocage du système réticulo-endothélial, il n'a pu mettre en évidence aucune altération du cuivre dans le plasma, tandis que le fer varie largement.

Par contre, SAVAGNONE signale que l'administration de soufre colloïdal à des sujets normaux entraîne une élévation immédiate du cuivre sérique, coïncidant avec l'élévation de la température.

Ainsi, au cours des infections, le fer diminue par suite d'un trouble de l'absorption d'une part, et d'une fuite vers les tissus d'autre part. Inversement, la cuprémie s'élève, et si précocement au cours des infections aiguës, avant toute altération possible de l'hématopoïèse, qu'il semble possible que sa variation soit sans relation avec celle-ci.

L'origine de cette mobilisation du cuivre est encore inconnue. Il convient de signaler que la carence en fer entraîne un enrichissement important du foie en cuivre et que, d'autre part, le cuivre favorise l'absorption du fer, facilite sa mobilisation à partir des organes de réserve et est nécessaire à l'utilisation du fer pour la synthèse de l'hémoglobine.

Enfin GUBLER et Coll. ont constaté que l'amplitude de l'hypercuprémie provoquée dépend davantage de l'apport alimentaire du cuivre que du taux du cuivre hépatique.

Maladies cancéreuses.

Les maladies cancéreuses sont parmi celles qui entraînent une hypercuprémie très importante. Citons chez nos malades :

— Cancer du rectum récidivant un an après exérèse : Cu, 346 γ .

— Cancer du poumon avec métastases hépatiques : Cu, 393 γ .

— Sarcome du coude : Cu, 196 γ .

— Rétinoblastome avec métastases cérébrales : Cu, 174 γ .

Ces chiffres particulièrement élevés du cuivre sérique permettent d'orienter le diagnostic dans les cas litigieux.

Par contre, nous avons trouvé une cuprémie à peine élevée chez deux autres malades présentant un processus néoplasique étendu, et traités par un antimitotique (E 39 Bayer) :

— Tumeur végétante de l'ovaire envahissant le petit bassin, avec ascite hémorragique : Cu, 140 γ .

— Cancer gastrique : Cu, 140 γ .

Ainsi, l'étude des variations de la cuprémie au cours de l'évolution des processus néoplasiques permettrait peut-être de juger de leur potentiel de malignité.

Signalons par ailleurs que l'influence inhibitrice du cuivre sur le développement de certaines tumeurs transmissibles du rat n'a pas eu jusqu'à présent d'incidences humaines (POLONOVSKI).

A ce groupe des affections néoplasiques, se rattache la lymphogranulomatose maligne : une de nos malades, traitée depuis quatre ans et présentant actuellement une poussée évolutive avec apparition d'une adénopathie médiastinale, présentait une cuprémie particulièrement élevée : 320 γ pour 100 cm³.

TURPIN et Coll. ont noté une différence remarquable entre un β -myélome, avec le chiffre de 296 γ , et un γ -myélome avec le chiffre de 61,5 γ ; dans les deux cas la sidérémie était normale. Cette opposition est sans doute en rapport avec l'affinité du cuivre pour certaines globulines, affinité qui est à la base des progrès dans l'étude de la cuprémie et de ses variations.

HEILMEYER et CARTWRIGHT n'ont pas noté d'augmentation du cuivre globulaire, parallèlement à l'élévation du cuivre plasmatique.

Enfin, le taux du cuivre dans les organes de dépôt est très augmenté au cours des maladies cancéreuses, particulièrement avec métastases, et les tissus néoplasiques sont souvent riches en cuivre.

Maladies par hyperallergie.

Dans ce groupe rentrent deux affections hypercuprémiantes dont les signes cliniques réagissent bien à la Cortisone et à ses dérivés :

— Le rhumatisme articulaire aigu, avec une cuprémie moyenne à 150 γ pour 100 cm³.

— La maladie de Duhring-Brocq, où la cuprémie est élevée également aux environs de 150 γ .

Par contre, les résultats sont plus divergents au sujet de la néphrose lipoïdique.

Pour certains, les taux du cuivre et du fer sérique ne s'écartent pas des chiffres normaux dans cette affection (Cu : 112 γ ; Fe : 90 γ dans les cas cités par TURPIN, JÉRÔME et SCHMITT-JUBEAU).

Par contre, CARTWRIGHT, GUBLER et WINTROBE, étudiant seize malades porteurs d'un syndrome néphrotique, notent une hypocuprémie dans treize cas, et une hyposidérémie chez dix d'entre eux. Le taux moyen du cuivre plasmatique était de 64 ± 20 γ pour 100 cm³, et le fer à 50 ± 33 γ .

De plus, ces malades présentaient une excrétion urinaire élevée de cuivre et de fer.

Le cuivre et le fer n'étant pas dialysables, les quantités excrétées paraissent liées aux protéines urinaires : les auteurs citent les chiffres approximatifs suivants : 31 γ de cuivre et 53 γ de fer excrétés par gramme de protéines.

Notons cependant qu'après l'injection par voie intra-veineuse d'albumines, on note une élévation massive de la protéinurie et seulement une légère ascension des taux de fer et de cuivre excrétés par les urines.

Dans une étude récente, REICHENBERGER relève également dans le syndrome néphrotique, à côté d'un abaissement certain mais discret du cuivre sérique, une élimination plus ou moins élevée du cuivre par les reins.

Etudiant dans dix cas de néphrose ces troubles du métabolisme intermédiaire, les auteurs trouvent une valeur moyenne de 92 γ pour le cuivre sérique, alors que l'élimination moyenne dans les urines, par 24 heures, est de 284 γ , pour une élimination concomitante de 7,2 gr. de protéines urinaires.

On n'observe pas d'hypocuprémie chez les malades présentant une urémie ou une hypoprotéïnémie due à une autre cause que le syndrome néphrotique : nous avons trouvé chez nos malades atteints de néphrite chronique, une cuprémie légèrement élevée, à 151 γ en moyenne.

Maladies hépatiques.

Au cours des cirrhoses, on note des troubles importants du métabolisme du cuivre.

OKAMOTO et ses collaborateurs constatent l'augmentation de la richesse du foie en cuivre dans les cirrhoses atrophiques. MALLORY, qui retrouve cette augmentation, considère ce fait comme un facteur étiologique des cirrhoses de Laënnec, et réussit à provoquer une cirrhose expérimentale par intoxication cuprique. Mais ASCHOFF

et LUBARSCH, qui n'ont pu reproduire ces expériences, en font au contraire la conséquence de la cirrhose.

On a signalé une cuprémie élevée dans les cirrhoses éthyliques, atteignant les taux de 158 à 176 γ %.

Nous n'avons pas retrouvé cette élévation du cuivre sérique dans les cirrhoses alcooliques, en dehors de toute complication (hémorragie, ictère ou infection). Le taux moyen était chez six de nos malades de $110 \pm 12 \gamma$.

Malgré le rôle prépondérant du foie dans le métabolisme du fer, celui-ci n'est pas modifié dans ces cirrhoses. Pour HEILMEYER, l'augmentation de la sidérémie ne s'observerait qu'en cas de complications.

Par contre, la cirrhose pigmentaire s'accompagne, classiquement, d'une hypercuprémie et d'une hypersidérémie importantes, ainsi que d'un enrichissement du foie en fer et en cuivre.

Nos résultats ne confirment pas tout à fait ces données, et si l'on retrouve toujours une sidérémie très élevée, l'élévation de la cuprémie est par contre peu importante. Le cuivre sérique peut même être normal, comme ce fut le cas chez un de nos malades atteint de dyschromatose : Fe, 280 γ ; Cu, 99 γ .

Nous avons pratiqué les dosages chez le fils de ce malade, âgé de 30 ans et cliniquement bien portant, et avons trouvé les chiffres suivants : Fe, 202 γ ; Cu, 125 γ .

Cette élévation du fer sérique traduit une prédisposition certaine de ce sujet pour cette affection et confirme le caractère le plus souvent familial de la dyschromatose.

Mais c'est dans le diagnostic différentiel des ictères que la recherche du cuivre et du fer sériques présente le plus d'intérêt pratique.

HUTTERER et HUNYA rapportent les résultats de 337 dosages montrant que les taux du fer et du cuivre sériques représentent un précieux moyen de différenciation entre les ictères épidémiques et les ictères par obstruction :

— Dans les hépatites, on note un taux élevé du fer

sérique et un taux normal, ou à peine élevé, du cuivre sérique ; le rapport Fe/Cu est aux environs de 1,50.

— Ces chiffres s'opposent à ceux trouvés dans les ictères par rétention : le fer sérique y est normal, ou abaissé, alors que l'hypercuprémie est manifeste. Le rapport Fe/Cu est inversé : 0,42 en moyenne.

	Taux normal	Hépatites	Ict. par rétention
Fe (γ %) ...	80-140	207	79
Cu (γ %) ...	90-130	138	190
Fe/Cu	0,8-1,2	1,54	0,42

Ci-dessus, les chiffres moyens trouvés par ces auteurs.

Les travaux de RECHENBERGER, ceux de LAUDAHN également, confirment ces résultats.

BRENDSTRUP insiste tout particulièrement sur l'élévation du fer sérique dans l'hépatite épidémique, qui est l'unique maladie infectieuse où l'on note une hypersidérémie.

Maladies de la peau.

Sous ce titre prennent place des états morbides très différents : TURPIN cite dans ce groupe disparate des maladies à manifestations cutanées dominantes et à cuprémie normale, telle que l'Ichtyose avec 101 γ pour le cuivre et 105 γ pour le fer ; par contre, on note une cuprémie accrue dans des affections telles que le Psoriasis (Cu : 143 γ ; Fe : 123 γ).

Cette élévation de la cuprémie avec une sidérémie normale n'évoque pas la nature infectieuse de la maladie. Peut-être est-elle liée à des troubles de la thermo-régulation consécutifs à l'atteinte presque généralisée du revêtement cutané.

Nous avons également trouvé une élévation du cuivre

sérique dans un cas de lèpre lépromateuse, avec des lésions cutanées très étendues (Cu : 195 γ). Au moment du dosage, la maladie semblait stabilisée sous l'effet du traitement et la réaction de Mitsuda était négative.

Nous pensons que, ici aussi, l'élévation de la cuprémie ne reflète pas l'origine infectieuse de la maladie, mais serait plus vraisemblablement le témoin de l'atteinte d'une partie importante des téguments.

Anomalies pigmentaires.

L'importance du cuivre dans les processus de pigmentation est bien établie.

SMITH et ELLIS chez le lapin, HUNDLEY chez le rat, ont montré qu'un défaut de cuivre entraîne l'apparition d'une achromotrichie, qui peut être traitée par administration de cuivre.

CUNNINGHAM a montré que le bétail élevé sur des pâturages pauvres en cuivre peut présenter, à côté de l'anémie et des signes nerveux dont nous avons parlé, un défaut de pigmentation qui disparaît après adjonction de cuivre. Il faut signaler que ces troubles apparaissent sur des pâturages ayant une teneur anormalement haute en molybdène, métal qui entre en compétition avec le cuivre.

Il semble bien établi que les étapes enzymatiques de la formation de la mélanine, qui comprennent les oxydations successives de la tyrosine en D.O.P.A. (di-hydroxyphénylalanine), et de la D.O.P.A. en quinone, sont catalysées toutes deux par la tyrosinase. Or le co-enzyme de la tyrosinase serait précisément la Caeruloplasmine de HOLMBERG et LAURELL.

Le cuivre joue ainsi un rôle essentiel dans les processus oxydatifs qui aboutissent aux quinones.

« In vitro », la mélanogénèse peut être inhibée par des substances agissant :

— soit en entrant en compétition avec la tyrosine ;

— soit par leur pouvoir réducteur, comme l'acide ascorbique ou les groupements -SH intra-cellulaires ;

— soit par substitution au cuivre de certains métaux lourds : argent ou fer ;

— soit, enfin, en donnant des complexes avec le cuivre, comme les dérivés de la thiourée ou le diéthyl-dithiocarbamate.

JUNG et GIGGELBERGER ont montré que le thiouracile inhibait l'apparition de la pigmentation chez le têtard.

A l'opposé, l'action stimulante des radiations U.V. sur la mélanogénèse s'expliquerait par l'oxydation du cuivre et le blocage des groupements -SH.

Ainsi le cuivre est un élément essentiel de la régulation de la mélanogénèse.

Son importance a été soulignée, chez l'homme, par GRUPPER et Mme G. PLAS : ainsi on trouve un taux plus élevé de cuivre, à âge égal, dans les cheveux noirs que dans les gris.

Les mélanodermies s'accompagnent constamment d'une hypercuprémie.

Dans la mélanose de Riehl, PAULAI et GRACIANSKY, ainsi que TURPIN, notent une cuprémie moyenne de 195 %.

Dans un nævus pigmentaire étendu, TURPIN et Coll. trouvent 176 γ pour le cuivre et 92 γ pour le fer.

Dans la maladie d'Addison, le chiffre moyen est de 180 γ pour le cuivre, mais la tuberculose suffirait à elle seule à l'expliquer.

GORTER a préconisé le cuivre dans les dépigmentations. Dans l'albinisme, le cuivre est abaissé (Cu : 57 γ en moyenne - TURPIN). Dans ce cas, le cuivre ne peut apporter aucune modification au défaut de pigmentation, car il s'agit d'une absence congénitale de tyrosinase.

Nous signalerons enfin que PERRAULT et JAUSION ont montré que la para-hydroxy-propiophénone pouvait avoir une action anti-mélanique « in vitro » ; et GRUPPER a inhibé la mélanogénèse chez *Aspergillus Niger*. Prati-

quant des dosages dans des cas de mélanose traités avec ce produit, TURPIN note des cuprémies moins élevées que dans les cas non traités.

Le mode d'action de ce dérivé quinonique est mal élucidé : rôle d'antimétabolite du fait d'une configuration chimique voisine, avec substitution à l'échelon tyrosine ou D.O.P.A. ; action réductrice du type acide ascorbique ; ou bien inhibition de l'oxydation enzymatique de la tyrosine en D.O.P.A.

Le cuivre dans les hémopathies.

Le rôle du cuivre dans l'Hématopoïèse a été déterminé par les recherches de HART, puis STEENBOCK et ELVEHJEM, qui montrèrent que des rats et lapins mis au régime lacté intégral développaient une anémie microcytaire et hypochrome qui ne répondait pas au fer seul, mais aux cendres bleu-pâle contenant du cuivre, obtenues par minéralisation du foie.

D'autre part, le bétail élevé sur des régions au sol carencé en cuivre développe une anémie qui peut être associée aux signes nerveux dont nous avons parlé. Nous avons vu que le syndrome de carence cuprique expérimentale, décrit chez le porc par LAHEY, GUBLER et Coll., comportait, en dehors de l'hypocuprémie et de l'hyposidérémie, une anémie hypochrome et microcytaire, avec leucopénie et neutropénie ; ces stigmates sanguins étant corrigés par l'administration de cuivre.

Les rapports contradictoires apparus par la suite sont simplement dus au fait que les quantités de cuivre nécessaires sont extrêmement petites et que, dans les conditions de l'expérimentation clinique, il existe toujours assez de cuivre dans l'organisme, dans le régime et à l'état de traces dans les préparations martiales, pour subvenir aux besoins.

AXTRUP, étudiant 146 enfants anémiques, en trouve deux

qui répondent mal à des quantités convenables de fer, alors que le cuivre provoque chez eux une réticulose et une élévation du taux de l'hémoglobine.

C'est chez le prématuré dont les réserves hépatiques n'ont pas eu le temps de se constituer, nourri en lait de vache non pasteurisé, que les plus grandes chances sont réunies de voir apparaître une anémie nutritionnelle avec participation d'une carence en cuivre.

ROLLIER signale chez des enfants athrepsiques une anémie souvent hypochrome et parfois microcytaire dont la correction n'est obtenue que par adjonction aux thérapeutiques habituelles, de petites quantités de gluconate de cuivre.

Dans l'Erythropoïèse, il semble même que le cuivre ait une préséance sur le fer.

— LESNÉ et BRISKAS ont observé que chez des porcelets confinés à l'étable, chez des veaux et de jeunes agneaux anémiques, le cuivre agit seul, sans addition de fer.

— POLONOVSKI et BRISKAS, et plus récemment ROTHLIN, UNDRITZ et collaborateurs, ont montré que le cuivre seul est sans action sur la production de l'hémoglobine, mais favorise la production des hématies. Par contre, le fer seul est sans action sur la production de l'hémoglobine, sauf en présence de traces de cuivre.

— BINET et STRUMZA ont également mis en évidence le rôle du cuivre dans la formation des hématies. Il est intéressant de constater que chez le chien rendu anémique par carence en fer et en cuivre, l'administration du cuivre seul entraîne une élévation de la cuprémie qui s'efface très rapidement ; mais si l'on donne alors du fer, on note une élévation de la cuprémie indiquant que lorsqu'une accélération de l'hématopoïèse a lieu, il se produit une mobilisation du cuivre des organes de réserve vers le sang. Ce phénomène est, au moins en partie, de même nature que l'élévation de la cuprémie après une hémorragie. Il semble que, quand l'hématopoïèse est intense, il existe une hypercuprémie.

D'autre part, il apparaît également que le cuivre globulaire varie parallèlement à la protoporphyrine libre, soit qu'il s'agisse d'une hématopoïèse intense avec réticulocytose et mise en liberté de formes jeunes, ou au contraire d'un défaut de synthèse.

SCHULTZE a montré que la carence en cuivre entraîne une diminution d'activité de la catalase du foie et de la cytochrome-oxydase de la moelle.

SCHUBERT et collaborateurs ont montré, avec le Cu^{64} radioactif, que chez des rats anémiques, l'activité apparaissait beaucoup plus rapidement au niveau de la moelle osseuse que chez des rats normaux.

SIDÉRÉMIE BASSE

Cuprémie normale Proto : +++ Cu Gl. : ++	Cuprémie élevée Proto : +++ Cu Gl. : ++
Chloranémie	Anémie des infections
Anémie hypochrome par déficit de fer	Anémie des néoplasmes
	Anémie des leucémies
	Anémie par hémorragie

SIDÉRÉMIE ÉLEVÉE

Cuprémie normale Proto : 0 Cu Gl. : ±	Cuprémie élevée Proto : 0 Cu Gl. : ±
Anémie pernicieuse de Biermer	Anémie hémolytique
	Thalassémie

TABLEAU I (d'après TURPIN et Collaborateurs)
Fer, cuivre et protoporphyrine libre dans les anémies humaines

On peut obtenir un classement intéressant des anémies en considérant (Tableau I) :

A. — Le fer sérique, dont la diminution correspond à une carence, un défaut d'absorption, une fuite vers les réserves, ou une perte par hémorragie.

Donc l'augmentation correspond à un défaut d'utilisation ou à une dégradation exagérée de l'hémoglobine.

B. — Le cuivre sérique, dont l'élévation correspond à une intensité accrue de l'hématopoïèse, ou à une réaction de défense non spécifique de l'organisme.

C. — Le cuivre globulaire et la Protoporphyrine libre, variant parallèlement, dont l'augmentation correspond soit à une incapacité de synthèse complète de l'hémoglobine (déficit en fer), soit à une hématopoïèse active, dont la diminution correspond à un défaut de l'hématopoïèse.

Dans un premier groupe, nous envisagerons les anémies avec sidérémie basse.

Certaines ont une cuprémie normale. Ce sont les chloroanémies et les anémies hypochromes par déficit en fer, qui s'accompagnent d'une élévation du cuivre globulaire et de la protoporphyrine libre (chiffres moyens : 87 γ pour le cuivre sérique et 68 γ pour le fer).

Certaines ont une cuprémie élevée : ce sont toutes les anémies infectieuses, cancéreuses, leucémiques et les anémies par hémorragie, où l'effort de réparation sanguine se traduit également par une élévation du cuivre globulaire et de la protoporphyrine libre. Notons cependant que dans les cancers, la cuprémie est toujours très élevée, même s'il n'existe pas d'anémie notable.

Dans les anémies après hématémèse chez des cirrhotiques, nous avons constaté les chiffres suivants : 170 γ pour le cuivre plasmatique et 66 γ pour le fer.

Le deuxième groupe comprend les anémies avec sidérémie élevée :

Certaines ont une cuprémie normale : ce sont les anémies pernicieuses de Biermer, où il existe un trouble de l'hématopoïèse avec défaut d'utilisation du fer, et on note, à côté de la sidérémie élevée, un cuivre total érythrocytaire et plasmatique normal.

Certaines, enfin, ont une cuprémie élevée : ce sont les anémies hémolytiques. Nous avons obtenu les chiffres de 186 γ pour le cuivre sérique et 240 γ pour le fer. Notons que les cas traités par la Cortisone présentent une chute de la cuprémie (TURPIN).

Le cuivre érythrocytaire s'élève légèrement, sauf dans les cas splénectomisés.

Dans la thalassémie majeure, on observe, comme dans les anémies hémolytiques, des variations qui sont typiques d'une hémolyse importante avec régénération sanguine active, quoique classiquement anormale. Le cuivre érythrocytaire est élevé, sauf dans les cas splénectomisés (JÉROME).

De l'ensemble de ces résultats il se dégage, à côté des modifications connues de la sidérémie, quelques notions concernant les variations de la cuprémie.

Dans la plupart des types d'anémies, le cuivre plasmatique total est toujours nettement élevé. On peut supposer que cette hypercuprémie est due soit à la mise en circulation à partir des organes de dépôt d'une forme active du cuivre nécessaire à l'hématopoïèse, soit qu'elle découle d'un phénomène de compensation de l'anoxémie partielle au cours des anémies. La surproduction des cytochromes tissulaires est un phénomène général, que l'on observe dans tous les états anoxémiques, et le rôle du cuivre dans la synthèse ou l'activité des cytochromes et de la cytochrome-oxydase n'est pas exclu.

Le seul cas d'anémie où l'on n'observe pas d'augmentation du cuivre plasmatique est celui de l'anémie pernicieuse dont on sait qu'elle s'accompagne en particulier d'une absence totale de protoporphyrine libre au niveau des érythrocytes.

Le cuivre des érythrocytes, quoique beaucoup plus stable, tend à s'élever légèrement au cours des anémies avec réparation sanguine active. Ceci particulièrement dans les thalassémies majeures non splénectomisées, parallèlement à une augmentation de la fraction labile du cuivre plasmatique.

Il est intéressant de comparer les résultats obtenus dans les anémies humaines à ceux relevés dans les anémies expérimentales chez le porc, et classées suivant le même principe :

	Cu	Fe	Protoporphyrine
Carence en fer	±	↘	+
Hémorragie	↗	↘	++++
Défaut de pyridoxine	↘	↗	— — —

Parmi les maladies sanguines, les chiffres obtenus dans le groupe des leucémies montrent une hypercuprémie constante :

Leucémie aiguë : 210 γ. Leucémie lymphoïde : 233 γ.

Leucémie myéloïde : 180 γ.

Le cuivre sérique est élevé également dans la maladie de Hodgkin : 320 γ dans un de nos cas, traité depuis quatre ans et présentant une poussée évolutive avec apparition d'une adénopathie médiastinale.

Enfin, dans le groupe des Hémophilies, les valeurs sont assez disparates : cuprémie normale en période d'accalmie ; par contre, ses chiffres s'élèvent souvent de façon considérable et nous avons obtenu une cuprémie à 240 γ au cours d'une poussée évolutive avec épistaxis prolongée.

Maladies endocriniennes.

Les maladies endocriniennes offrent à la fois le plus riche matériel et les plus frappantes oppositions.

Suivant les valeurs trouvées, on distingue trois groupes :

— La cuprémie est normale, d'après TURPIN, chez les enfants atteints d'adiposité hypogénitale et dans le syndrome génito-surrénal d'Apert.

— La cuprémie est élevée en cas d'hyperthyroïdie, et peut-être d'acromégalie.

La cuprémie moyenne dans la maladie de Basedow est de $191 \pm 22 \gamma$, alors que la sidérémie est normale : $119 \pm 11 \gamma$ (S. DAUM).

— Inversement, la cuprémie est abaissée, et parfois considérablement, chez tout hypothyroïdien : en moyenne entre 55 et 77 γ pour 100 cm³.

Les possibilités de la thérapeutique endocrinienne s'exercent dans les deux sens, qu'il s'agisse de réduire une cuprémie trop élevée, ou d'élever une cuprémie trop basse.

La première éventualité est fournie par les anti-thyroïdiens de synthèse : sous l'influence de l'aminothiazole, on voit la cuprémie redescendre rapidement jusqu'à son taux normal.

La seconde éventualité a trait aux cuprémies pathologiquement basses. Elles peuvent être élevées au delà même des limites normales, dans certains cas, par la thyroxine, la cuprémie pouvant atteindre sous l'influence de la thérapeutique jusqu'à 140 γ .

L'action particulièrement nette de la thyroïdectomie ou des goitrigènes, d'une part, et de l'hormone thyroïdienne, d'autre part, sur la cuprémie, a été étudiée chez le lapin par NARASAKA, et dans diverses espèces animales par LELOUP.

Chez l'homme, citons les travaux de HEILMEYER, de LOCKE, MAIN et ROSBACH, ainsi que ceux de NIELSEN, puis de TURPIN et Coll.

Il est donc bien établi que la cuprémie varie parallèlement à l'activité thyroïdienne, et l'on pense tout naturellement qu'elle est ainsi liée au métabolisme de base.

Admettons que le cuivre soit indispensable à la synthèse de l'hormone thyroïdienne, et que les goitrigènes agissent en bloquant le cuivre et inhibent ainsi un cuproprotéide nécessaire à la synthèse oxydative de la thyroxine ; ces phénomènes ne suffisent pas cependant à expliquer les variations de la cuprémie. On peut supposer que l'augmentation du métabolisme cellulaire nécessite la présence accrue des enzymes cupriques et explique ainsi la mobilisation du cuivre. Il convient toutefois de faire quelques réserves : il faudrait admettre tout d'abord que les goitrigènes bloquent le cuivre électivement au niveau de la thyroïde et pas au niveau des autres tissus, car il est bien connu que par administration simultanée d'un goitrigène et d'une dose suffisante de thyroxine, on peut relever aisément le métabolisme de base.

D'autre part, YOSIKAWA a montré qu'avec le 2-4-dinitrophénol on pouvait élever le M.B., sans élévation de la cuprémie.

SAINTON et SIMONNET ont éliminé la possibilité de l'intervention du cuivre dans la destruction de la thyroxine. On ne peut exclure une action directe de la molécule de thyroxine dans une simple mobilisation du cuivre. Il faut cependant remarquer que, d'après un travail de LELOUP, l'action de la thyroxine sur la cuprémie est plus faible lorsqu'on augmente la dose.

Les surrénales semblent avoir un effet beaucoup plus effacé sur la cuprémie.

L'adrénaline élève cependant le cuivre sérique et, d'après BRUZZONE, la thyroxine ne peut plus élever la cuprémie chez le lapin thyroïdectomisé et surrénalectomisé, que s'il reçoit en même temps de l'adrénaline.

Les hormones génitales ont par contre une influence manifeste : nous avons vu les variations très importantes de la cuprémie pendant la grossesse.

On peut en rapprocher les constatations faites par TURPIN, JÉROME et JUBEAU-SCHMITT, qui ont obtenu une élévation considérable de la cuprémie après administration de diéthylstilbœstrol.

Cette substance fut administrée, par cures de un mois, à divers infantiles masculins, et les auteurs obtinrent sous son influence des effets eutrophiques manifestes.

Par ailleurs, le taux de la cuprémie s'est élevé pour chaque période de 50 à 100 % et se maintint élevé 10 à 15 jours après la fin du traitement, se rapprochant lentement de la normale. Elle n'évolue donc pas comme les hypercuprémies transitoires que provoque, par exemple chez le chien, l'administration orale ou veineuse de fortes doses de cuivre.

Par contre, la sidérémie de ces infantiles ne variait pas au cours du traitement.

Il est intéressant de signaler qu'étudiant cette action du diéthylstilbœstrol chez le rat, les auteurs ont constaté que l'hypercuprémie n'apparaissait que pour une étroite marge de doses située entre 0,01 et 0,033 mg. par kilog et par 24 heures. Au-dessus et au-dessous de ces doses, la cuprémie reste normale.

Diverses hypothèses ont été proposées à l'occasion de ce phénomène :

— Il faut tout d'abord rapprocher cette hypercuprémie provoquée par un œstrogène de synthèse de celle que l'on observe au cours de la grossesse, mais l'imprégnation de l'organisme est beaucoup moindre.

— L'action du diéthylstilbœstrol peut encore s'exercer par l'intermédiaire d'autres glandes endocrines, et provoquer la sécrétion de certaines stimulines hypophysaires ; et l'on sait que l'activité de la thyroïde est accrue au cours de la grossesse, comme au cours des infections.

*
* *

Ainsi les faits que nous venons d'exposer prouvent l'étendue et la diversité des variations physio-pathologiques de la cuprémie.

Si leur interprétation conduit encore à des hypothèses non vérifiées et parfois même hasardeuses, l'intérêt pratique de ces dosages est déjà certain et justifie pleinement, à notre avis, la recherche du cuivre sérique et de ses variations, comme technique d'investigation courante dans les services hospitaliers.

APPLICATION PRATIQUE DES DOSAGES DU CUIVRE SANGUIN

L'intérêt clinique de ces variations de la cuprémie en pathologie est considérable, au triple point de vue diagnostique, pronostique et thérapeutique.

— Nous avons vu, en étudiant les carences en cuivre, que l'on ne connaît pas chez l'homme de syndrome de carence cuprique équivalent à celui de l'animal. Cependant un déficit en cuivre serait l'une des causes de l'athrepsie du nourrisson, dont les besoins en ce métal sont particulièrement élevés.

Reprenant ces notions, ROLLIER, dans une étude sur le rôle des oligo-éléments dans certaines athrepsies du nourrisson, signale que dans les cas réagissant mal aux thérapeutiques classiques, l'administration de petites doses de gluconate de cuivre permet une reprise plus rapide de la courbe pondérale, le maximum d'effet de l'antibiothérapie ; le cuivre semble surtout agir ici comme catalyseur des autres agents thérapeutiques.

Rappelons que STURGEON et BRUBAKER signalent dans certains cas d'œdèmes carentiels, si complexes, du nourrisson, une hypocuprémie très importante, qu'il rattachent à une carence en cuivre. L'administration de sels de cuivre leur a permis de corriger cette hypocuprémie, indépendamment des autres carences.

— Dans les maladies infectieuses, l'intérêt des dosages du cuivre est bien établi.

Ainsi dans la tuberculose et le R.A.A., le taux de l'hypercuprémie traduit fidèlement les tendances évolutives de l'infection pour fournir, au même titre que la sédimen-

lation globulaire, des indications pronostiques. Ses variations permettent encore de suivre l'action d'une thérapeutique, en effet elles sont étroitement liées à l'évolution de la maladie et suivent ses fluctuations.

Le cuivre joue un rôle dans la résistance aux infections et dans la protection de l'organisme contre les toxines :

— Par suite de son affinité élective pour les globulines auxquelles il s'intègre, il participe à l'anabolisme des anticorps (MACHEBŒUF et POLONOVSKI).

— D'autre part, le cuivre à doses filées favorise l'action de la Pénicilline (SALVI), aussi son administration simultanée permet-elle l'abaissement des doses efficaces de l'antibiotique. Les ions cupriques ont également une grande affinité pour l'auroéomycine, la terramycine et vraisemblablement d'autres antibiotiques nouveaux, si bien que beaucoup d'auteurs ont tendance à considérer les complexes métalliques ainsi formés, comme de véritables agents antibiotiques (ROLLIER).

— MENETRIER signale l'effet protecteur du cuivre vis-à-vis de certaines affections virales, en particulier la grippe. Il semble même que l'administration de petites doses de cuivre aurait un effet abortif sur cette affection à son début.

Les variations de la cuprémie au cours des infections conduisent encore à une autre remarque. L'expérience clinique multiplie les preuves de l'action sédatrice des processus fébriles sur les états d'hyperallergie. Le fait est assez bien établi pour avoir suscité des essais de pyréthothérapie des maladies de ce groupe.

Or deux faits expérimentaux peuvent être évoqués à ce propos.

— D'une part, « in vitro », l'addition au sérum sanguin d'une préparation purifiée de cœruloplasmine active le pouvoir histaminolytique de la préparation.

— D'autre part, la semicarbazide potentialise, égale-

ment « in vitro », l'action de l'histamine. Or, précisément, cette potentialisation résulterait de l'inactivation du cuivre par formation d'un complexe avec le semicarbazide.

Dans les polyarthrites chroniques rhumatismales, les modifications de la cuprémie sont également fonction de l'intensité du processus pathologique, à tel point que BRENSTRUP considère que la détermination du cuivre sanguin a de nets avantages sur les chiffres de la Vitesse de Sédimentation.

Au point de vue thérapeutique, on a publié dans certains cas un effet presque comparable des sels de cuivre et des sels d'or dans ces affections.

Signalons à ce propos que CAJOZZO et SAVAGNONE établissant, chez des rhumatisants en poussée aiguë, la courbe du cuivre sanguin après administration par voie intraveineuse de gluconate de cuivre, ont observé, après une élévation transitoire de l'hypercuprémie de base, une chute du cuivre à son taux normal (91 γ pour 100 ml), quatre heures après l'injection.

Dans les affections hépatiques, l'étude conjointe de la sidérémie et de la cuprémie présente un argument important dans le diagnostic différentiel des cirrhoses : cuprémie et sidérémie normales dans les cirrhoses de Laënnec non compliquées, s'opposant à la légère augmentation du cuivre sérique et à l'hyper sidérémie toujours importante des cirrhoses pigmentaires.

Mais nous avons vu que c'est dans le diagnostic étiologique des Ictères que l'utilité de ces dosages est maintenant le mieux établie. Nos résultats confirment les travaux des auteurs allemands :

Hépatite épidémique : Fe, 170 γ ; Cu, 105 γ ; Fe/Cu, 1,6.

Ictère par obstruction : e, 120 γ ; Cu, 393 γ ; Fe/Cu, 0,30.

L'origine néoplasique de l'obstruction dans le deuxième cas expliquerait le taux particulièrement élevé du cuivre sérique.

Dans le chapitre des hémopathies, rappelons que l'on peut obtenir une classification intéressante des anémies en considérant les valeurs respectives du fer et du cuivre sérique.

ROTHLIN, UNDRITZ et ZEHNDER proposent de classer les anémies en trois groupes, nécessitant des thérapeutiques différentes.

— La vitamine B 12 est spécialement indiquée dans les anémies mégalo-cytaires (maladie de Biermer).

— Dans les anémies ferriprives chroniques, si répandues, le fer seul est nécessaire.

— Enfin, dans le groupe non négligeable des anémies réfractaires à la vitamine B 12 et au fer, l'association du cuivre au fer et au cobalt serait particulièrement indiquée.

En outre, LECOQ, CHAUCHARD et MAZOUÉ ont étudié, sur des rats en état d'anémie pernicieuse expérimentale, l'action conjointe de certaines substances anti-anémiques.

Leurs résultats montrent que le cuivre n'exerce qu'une action stimulante transitoire sur l'hématopoïèse, mais réalise avec la vitamine B 12 une véritable synergie. Par ailleurs, dans la phase terminale, dite irréversible, on peut observer des augmentations du taux des globules rouges sous l'action conjointe de l'extrait hématique et des sels de cuivre.

Enfin, dans le groupe des affections endocriniennes, ce sont les variations parallèles de la cuprémie et du métabolisme de base dans les dysthyroïdies qui ont, tout particulièrement, retenu l'attention. Et l'on a pu ainsi proposer le dosage du cuivre sérique comme témoin de l'activité thyroïdienne, cet examen paraissant à certains plus précis et plus fidèle que la mesure du métabolisme basal. Il faut signaler à ce propos que CREPAX, étudiant l'action du cuivre et d'autres oligo-éléments sur les effets goïtrigènes du méthylthiouracile chez les rats, a montré que l'administration de sels de cuivre, conjointement à l'anti-thyroïdien de synthèse, inhibait l'action hypertro-

phiente de ce dernier sur la thyroïde, probablement par réaction avec le groupe -SH.

Ainsi, les dosages du cuivre sanguin, conjointement à l'évaluation de la sidérémie, présentent un appoint précieux pour l'établissement du diagnostic et du pronostic dans de nombreuses affections.

Il ne faut pas cependant perdre de vue la toxicité non négligeable de ce métal : la survenue de vomissements prévient un caractère mortel possible de l'intoxication. Il s'y ajoute : de la diarrhée, des crampes des membres inférieurs, des signes de néphrite toxique, toutes manifestations que l'on peut le plus souvent prévenir par l'administration précoce de ferrocyanure de potassium.

CONCLUSIONS

L'étude des oligo-éléments, renouvelée par les techniques précises de la biochimie moderne, est susceptible d'apporter au clinicien des renseignements de grande valeur.

En particulier le dosage du cuivre sérique et l'étude du rapport sidérémie/cuprémie s'est avéré très fructueux et fait l'objet de ce travail.

1. Le taux du cuivre sérique chez l'adulte sain est de $105 \pm 15 \gamma$ pour 100 cm³ de sérum. Celui du fer sérique : $140 \pm 40 \gamma \%$, sous condition d'une technique de dosage rigoureuse.

Au cours de la grossesse, la cuprémie s'élève considérablement (200 à 250 γ), pour être à son maximum lors de l'accouchement. La cuprémie du nouveau-né est basse (86 γ), mais s'élève rapidement pour atteindre le taux normal.

Par contre, le prématuré a un taux élevé du cuivre sanguin (195 à 235 γ).

2. La cuprémie présente des variations importantes et souvent non parallèles à celles de la sidérémie dans de nombreuses affections. Nous avons effectué ces dosages et étudié les variations du rapport Fe/Cu dans des états pathologiques aussi divers que les affections hépatobiliaires, les anémies, les infections et les processus néoplasiques.

a) Des perturbations extrêmes du métabolisme du cuivre caractérisent la Dégénérescence hépato-lenticulaire : hyper-cuprurie liée à l'hyper-amino-acidurie ; cuprémie variable, souvent abaissée ; rétention du cuivre dans les organes, en particulier le foie et les noyaux gris centraux.

A côté de cette affection, l'étude de la cuprémie est riche d'intérêt dans :

b) Les affections hépato-biliaires : cuprémie et sidérémie normales dans les cirrhoses éthyliques non compliquées, s'opposant à l'hypersidérémie importante et à l'élévation légère et inconstante de la cuprémie dans les cirrhoses pigmentaires.

Mais c'est surtout dans les ictères que l'étude du fer et du cuivre sanguin apporte des renseignements de grande valeur :

— Hypersidérémie avec cuprémie normale dans les hépatites épidémiques ; le rapport Fe/Cu est aux environs de 1,50.

— Sidérémie normale ou abaissée avec hypercuprémie dans les ictères par obstruction ; le rapport Fe/Cu est inversé.

c) Les hémopathies : le rôle du cuivre dans l'hématopoïèse a été bien établi grâce à l'expérimentation animale.

La cuprémie est toujours élevée dans les anémies, sauf dans l'anémie pernicieuse de Biermer. On note une augmentation du cuivre des érythrocytes, partout ailleurs remarquablement stable, dans les anémies avec réparation sanguine intense.

On peut obtenir un classement intéressant des anémies en considérant les chiffres du fer et du cuivre sérique, ainsi que le cuivre globulaire et la protoporphyrine libre.

d) Au cours des infections, la cuprémie s'élève rapidement et est le témoin, au même titre que la vitesse de sédimentation, du potentiel évolutif de la maladie. Par contre, la sidérémie est généralement basse au cours des infections.

e) Les cancers et les leucémies entraînent une hypercuprémie très importante : jusqu'à 393 γ chez un de nos malades.

f) Au cours des endocrinopathies, ce sont les variations parallèles du cuivre sanguin et du métabolisme de base qui ont le plus retenu l'attention. On note une hypercuprémie dans la maladie de Basedow et, à l'inverse, une hypocuprémie dans le myxœdème.

Les anti-thyroïdiens de synthèse d'une part, les extraits thyroïdiens de l'autre, ramènent les chiffres du cuivre sérique à leur taux normal.

g) Enfin, l'importance du cuivre dans les processus de pigmentation est due au fait qu'il constitue le co-enzyme de la tyrosinase qui catalyse les étapes enzymatiques de la formation de la mélanine.

L'hypercuprémie est nette dans la mélanose de Riehl.

A l'opposé, le cuivre sérique est bas dans l'albinisme.

3. Ainsi, l'intérêt de l'étude de la cuprémie, évident dans la physio-pathologie, n'est pas moindre dans l'étude de l'évolution, du diagnostic et du traitement.

Sur le plan diagnostique, en effet, les variations souvent divergentes des valeurs de la sidérémie et de la cuprémie sont un appoint important pour l'identification d'une anémie. Elles jouent un rôle dans le diagnostic des ictères. La constatation, enfin, d'une cuprémie élevée est également un élément en faveur d'une néoformation, qu'elle a permis parfois de découvrir.

Sur le plan évolutif, il existe un rapport évident entre l'activité de la glande thyroïde, les chiffres du métabolisme de base et la valeur de la cuprémie.

Celle-ci peut varier aussi au cours des maladies infectieuses et donner une idée de leur degré d'évolutivité.

Sur le plan thérapeutique enfin, si les besoins normaux de cuivre sont habituellement compensés chez l'homme, la correction parfaite d'une anémie de l'enfant est souvent facilitée par l'adjonction à l'hépatothérapie d'une faible dose de cuivre.

On connaît également le rôle protecteur du cuivre vis-à-vis des infections.

L'étude plus répandue, d'ailleurs, des cuprémies en pathologie générale, permettra de lui trouver vraisemblablement d'autres indications.

Vu :

LE DOYEN :
L. BINET.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
LEMAIRE.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :
J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

1. AXTRUP (S.). — The blood copper in anemias of children. *A.B. P.H. Lindstedts Univ., Bockandel Hakan Ohlssons Boktryckin*, 146 pp., 1946.
2. AZIMA (H.), RICHMAN (A.). — Alteration of copper metabolism in Chlorpromazine-treated cases. *A.M.A. Arch. Neurol. and Psych.*, 75 (2), 163-166, 1956.
3. BAKER (B.L.), EVERETT (N.B.). — *Endocrinology*, 34, 254, 1954.
4. BEARN (A.G.), KUNKEL (H.G.). — Localization of Cu^{64} in serum fractions following oral administration ; an alteration in Wilson's disease. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 85, 44-48, 1954.
5. BEARN (A.G.), KUNKEL (H.G.). — Etude des troubles métaboliques de la Maladie de Wilson avec le Cu^{64} radio-actif. *J. Lab. Clin. Méd.*, 45, 623-31, 1955.
6. BINET (L.), STRUMZA (M.V.). — *J. Phys. Path. Gén.*, 35, 44, 1937.
7. BOGAERT, WILLCOX (E.). — Etudes anatomo-chimiques sur la Dégénérescence Hépatolenticulaire. *Revue Neurol.*, 66, 461-97, 1936.
8. BOUDIN (G.), PÉPIN (B.). — La D.H.-L., nouvelle affection métabolique. *Presse Méd.*, n° 12, 243-45, 1954.
9. BRAND (I.), TAKATS (I.). — *Arch. Ophtalmol. Ver. Arch. Augenheilk.*, 151, 291, 1951.
10. BRENDSTRUP (P.). — Cuivre et fer sérique dans l'arthrite chronique rhumatismale. *Acta Med. Scand.*, 146, 387-92, 1953.
11. BRENDSTRUP (P.). — Fer et cuivre sérique dans les hépatites aiguës. *Acta Med. Scand.*, 146, 107-13, 1953.
12. BRENNER (W.). — *Z. Kinderheilk.*, 66, 14, 1948.
13. BRISKAS (S.B.). — Biochimie du cuivre. *Exp. Ann. de Biochimie Médicale*, 1942.
14. BUSH (J.A.). — The role of trace elements on Hemopoiesis and in the therapy of anemia. *Pediatrics*, 17, 586-595, 1956.

15. CARANZA (C.R.). — Cupremia in normal and pathological conditions. *Annales fac. farm. y bioquim.*, 4, 183-95, 1953.
16. CAJOZZO (A.), SAVAGNONE (E.). — Courbe du cuivre sanguin dans les affections rhumatismales, après administration de gluconate de cuivre. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 29, 672-75, 1953.
17. CARTWRIGHT (G.E.). — Copper metabolism. A symposium by the Mc Collum Pratt. *Inst. of the J. Hopkins Univ. Baltimore*, p. 296, 1950.
18. CARTWRIGHT (G.E.), GUBLER (C.J.) and WINTROBE (M. M.). — Métabolisme du cuivre. *J. Biol. Chem.*, 184, 579, 1950.
19. CARTWRIGHT (G.E.), GUBLER (C.J.), WINTROBE (M.M.). — Métabolisme du cuivre. XI. Métabolisme du cuivre et du fer dans le syndrome néphrotique. *J. Clin. Invest.*, 33, 685-98, 1954.
20. CARTWRIGHT (G.E.), HODGES (R.E.), GUBLER (C.J.), MAHONEY (J.P.), DAUM (K.), WINTROBE (M.M.) and BEARN. — Métabolisme du cuivre. XIII. La dégénérescence hépato-lenticulaire. *J. Clin. Invest.*, 33, 1487-1501, 1954.
21. CHALMERS (T.C.), IBER (F.L.), UZMAN (L.L.). — Hepato-lenticular degeneration as a form of idiopathic cirrhosis. *New England J. Med.*, 256, 235-42, 1957.
22. COOPER (A.M.), ECKHARDT (R.D.), FALOON (W.W.) and DAVIDSON (C.S.). — *J. Clin. Invest.*, 29, 265, 1950.
23. CREPAX (P.). — Action des oligo-éléments sur les effets goitrigènes du méthyl-thiouracile. *Arch. Sc. Biol. (Bologne)*, 35, 41-51, 1951.
24. CUMINGS (J.N.). — *Brain*, 71, 410, 1948.
25. CUMINGS (J.N.). — *Brain*, 74, 10, 1951.
26. CUNNINGHAM (I.J.). — *Biochem. J.*, 25, 1267, 1931.
27. DAUM (S.). — Métabolisme du cuivre. *Biol. Listy (Prague)*, 32, 29-57, 1951.
28. DENNY-BROWN (D.), PORTER (H.). — *New England J. Med.*, 245, 917, 1951.
29. DENT (C.E.). — *Bioch. J.*, 41, 240, 1947.
30. EARL (C.J.), MOULTON (M.J.), SELVERSTONE (B.). — Metabolism of copper in Wilson's disease and in normal subjects ; studies with Cu^{64} . *Am. J. Med.*, 17, 205-13, 1954.
31. ELVEHJEM (C.A.). — *Physiol. Rev.*, 15, 471, 1935.

32. FINERTY (J.C.), MEYER (R.K.). — *Endocrinology*, 46, 494, 1950.
33. FITZPATRICK (T.B.), BECKER Jr. (S.W.), LERNER (A.B.) and MONTGOMERY (H.). — *Science*, 112, 223, 1950.
34. GERLACH (W.), ROHRSCHEIDER (W.). — *Klin. Wocheschr.*, 13, 48, 1934.
35. GINSBURG (B.). — *Genetics*, 20, 176, 1944.
36. GLAZEBROOK (A.J.). — *Edinburgh Med. J.*, 52, 83, 1945.
37. GÖRTER (F.J.). — *Nature*, 136, 185, 1935.
38. GREEN (C.L.). — Histochemical demonstration of copper in a case of Hepato-lenticular degeneration. *A. M. A. J. Path.*, 31, 545-553, 1955.
39. GROS (H.). — The effect of glutamic acid on blood copper level. *Klin. Wochschr.*, 34 (7-8), 192-201, 1956.
40. GUBLER (C.J.). — Métabolisme du cuivre chez l'homme. L'hypocuprémie dans diverses affections. *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 161 (6), 530-535, 1956.
41. GUBLER (C.J.), TAYLOR, EICHWALD, CARTWRIGHT (G.E.) and WINTROBE (M.M.). — Métabolisme du cuivre. XII. Influence du manganèse sur le métabolisme du cuivre. *Pro. So. Explor. Biol. Med.*, 86, 223-27, 1954.
42. HALMI (N.S.). — *Endocrinology*, 50, 140, 1952.
43. HAMILTON (L.D.), GUBLER (C.J.), ASCHENBRUCKER (H.), CARTWRIGHT (L.D.) and WINTROBE (M.M.). — *Endocrinology*, 48, 44, 1951.
44. HART, STEENBOCK, WADDEL, ELVEHJEM (C.A.). — *J. Biol. Chem.*, 77, 797, 1928.
45. HAUROWITZ (F.). — Über eine Anomalie des Kupferstoffwechsels. *Ztschr. Physiol. Chem.*, 190, 72-74, 1930.
46. HEIKINHEMO (R.). — Le cuivre et l'anémie secondaire dans les arthrites rhumatismales. *Acta Rheum. Scand.*, 2 (4), 251, 54, 1956.
47. HEILMEYER (L.), KEIDERLING (W.), STUWE (G.). — Kupfer und Eisen als korporeigene Wirkstoffe und ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen. 132 pp., *Firschr.*, Iena, 1941.
48. HOLMBERG (C.G.), LAURELL (C.B.). — Etudes sur la cæruloplasmine. *Acta Chem. Scand.* : 1, 944, 1957 ; 2, 550, 1948 ; 5, 476, 1951. *Nature*, 161, 236, 1948. *Scand. gaal of cl. a Labor. Invest.*, 3, N° 2, 1951.

49. HUNDLEY (J.M.). — *Proc. Soc. Biol. Med.*, 74, 531, 1950.
50. HUTTERER (F.), HUNYA (T.). — Diagnostic différentiel entre les ictères par hépatite et les ictères par rétention au moyen du dosage du cuivre et du fer sérique. *Schweiz. Mediz. Wochschr.*, 8, 190, 1957.
51. IIJAMA (N.), MATSUURA (K.), FUJITA (K.). — Métabolisme du fer et du cuivre sérique dans les cancers gastriques. *Gann* (Tokyo), 47 (3-4), 267-70, 1956.
52. JAYLE (M.F.), BOUSSIER (G.), BADIN (J.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 34, 1063, 1952.
53. JENSEN (W.N.), KAMIN (H.). — Transport et excrétion du cuivre chez les sujets normaux et dans les cirrhoses de Laënnec et la maladie de Wilson ; une étude avec le Cu^{64} radio-actif. *Journ. of Lab. and Clin. Medec.*, 49 (2), 200-210, 1957.
54. JÉROME (H.). — Le cuivre en biochimie médicale. *Thèse*, Paris, 67 pp., 1955.
55. JUNG (F.), GIGGELBERGER (H.). — *Naturwissenschaften*, 35, 221, 1948.
56. KEIDERLING (W.). — *Klin. Wochschr.*, 28, 4.60, 1950.
57. KEIDERLING (W.). — *Beitr. Klin. Tuberk.*, 103, 447, 1950.
58. LAHEY, GUBLER (C.J.), CHASE, CARTWRIGHT (G.E.) and WINTROBE (M.M.). — Métabolisme du cuivre. — II. Manifestations sanguines de la déficience en cuivre chez le porc. *Blood*, 7, 1053-74, 1952.
59. LAUDAHN (G.). — Diagnostic différentiel entre les ictères par hépatite et les ictères par obstruction. *Deut. Med. Wochschr.*, 79, 948, 1954.
60. LECOQ (R.), CHAUCHARD (P.), MAZOUÉ (H.). — Facteurs anti-anémiques et oligo-éléments. *Thérapie*, VII, 344-54, 1952.
61. LELOUP (J.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 29, 582, 1947.
62. LOCKE (A.), MAINER, ROSBACH (D.O.). — *L. Clin. Invest.*, 11, 527, 1932.
63. MACHEBŒUF (M.). — Cuproprotéines sanguines. *Exp. de Bioch. Méd.*, 1951.
64. MACHEBŒUF (M.), PASQUIER. — *Annales de l'Inst. Pasteur*, 79, 121, 1951.

65. MAIER (E.H.), KRIMMEL (M.). — Cuivre et fer sérique dans les ictères infectieux et les ictères par obstruction. *Aerzliche Forschung* (Munich), 12 (7), 145-148, 1957.
66. MALLORY (F.B.), PARKER (F.). — *Amer. J. Pathol.*, 7, 365, 1931.
67. MANDELBROTE (B.M.). — *Brain*, 71, 212, 1948.
68. MANN (T.), KEILIN (D.). — *Proc. Roy. Soc. (London)*, 126, 303, 1939.
69. MARKOWITZ (H.), GUBLER (C.J.), MAHONEY (J.P.), CARTWRIGHT (G.E.), WINTROBE (M.M.). — Métabolisme du cuivre. Cuivre céruloplasmique et son activité oxydante dans le sérum des sujets sains et dans les infections, la maladie de Wilson et les néphrites. *Journ. of Clin. Invest. (N.-Y.)*, 34 (10), 1498-508, 1955.
70. MATTHEWS (W.B.). — Absorption et excrétion du cuivre dans la D. H.-L. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 17, 242-46, 1954.
71. MATTHEWS (W.B.), MILNE (M.O.), BELL (M.). — *Quart. J. Med.*, 34, 1623, 1949.
72. MATTHEWS (W.S.), MILNE (M.O.), BELL (M.). — Les troubles métaboliques de la D.H.L. *Quart. J. of Med.* Oxford, 84, 425-47, 1952.
73. MUNSCH-PETERSEN (S.). — Le Cuivre dans le liquide céphalo-rachidien. *Acta psych. and Neurol.*, 25, 251-68, 1950.
74. NARASAKA (S.). — *Japan J. Med. Sc.*, 11, 4, 1, 25, 97, 1938.
75. NIELSEN (A.L.). — *Acta Med. Scandin.*, 118, 431, 1944.
76. OKINAKA (S.), YOSHIKAWA (M.), TOYODA (M.), MOZAI (T.), TOYOKURA (Y.), KAMEYANA (M.). — Patogenesis of Hepato-cerebral disease. II. Histochemical study of Copper of Liver and Brain in Wilson disease A.M.A. *Arch. Neurol. and Psychiat.*, 72, 573-578, 1954.
77. PALACIOS MATTEOS (J.M.). — Signification clinique de la détermination conjointe du Cuivre et du Fer dans le sang. *Rev. clin. Espan.* (Madrid), 59 (2), 78-82, octobre 1955.
78. PALMIERI (A.), RAVAZZONI (C.). — Détermination du Cuivre sanguin dans la Tuberculose pulmonaire comme index d'évolutivité. *Arch. Maragliano Pat. Clin.*, 11 (2), 545-55, 1955.

79. PÉPIN (B.). — La dégénérescence hépato-lenticulaire. *Thèse*, Paris, 1953.
80. POLONOWSKI (M.). — Le Cuivre. In *Traité de Pathologie Chimique*, Masson, 1952.
81. POLONOWSKI (M.), BRISKAS (S.). — *C.R. Soc. Biol.*, 129, 379, 1938.
82. PORTER (H.). — *J. Lab. Clin. Méd.*, 34, 1623, 1949.
83. RAVESTEYN Van (A.H.). — *Acta Med. Scand.*, 118, 163, 1944.
84. RECHENBERGER (J.). — Cuivre et fer sérique dans les hépatites épidémiques et les ictères par rétention. *Deutsch. Z. Verdauungs-u. Stoffwechselkrankh.*, 15, 70-78, 1955.
85. ROLLIER (M.). — Quelques réflexions sur le rôle de trois oligo-éléments métalliques. Cuivre, manganèse et cobalt dans certaines athrepsies du nourrisson. *Maroc Méd.*, 35 (372), 436-441, 1956.
86. ROTHLIN (E.), UNDRITZ (E.), ZEHNDER (K.). — Bases expérimentales animales du traitement de diverses anémies avec le cobalt, le cuivre et le fer. *Schweiz. Mediz. Wchnschr.*, 86 (51-52), 1428-35, 1956.
87. ROTHLIN (E.), UNDRITZ (E.), ZEHNDER (K.). — Contribution à l'étude du fer, du cuivre et du cobalt. *Rev. Path. Gén. et Comparée*, 1540-53, 1956.
88. ROTIGER (H.). — Le cuivre sérique dans les affections gynécologiques. *Z. Geburtshilfe u Gynäkol.*, 135, 80-93, 1951.
89. RUMPEL (A.). — *Deutsch. Ztr. F. Nervenheilk.*, 49, 54, 1943.
90. SAHOVIC (K.), NIKOLIC (V.). — Studies in copper metabolism in the organism following experimental induction of sarcoma with carcinogens. *Glas Srpske Akad. Nauka, Odelj. Med.* (Belgrade), 217-10, 21, 1956.
91. SAINTON (P.), SIMONNET (H.). — *Ann. d'Endocr.*, 4, 250, 1943.
92. SAVAGNONE (E.). — Le cuivre sérique, ses variations horaires dans les processus inflammatoires. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 29, 670, 1953.
93. SCHEINBERG (H.), GITLIN (D.). — Carence en cæruloplasmine dans la D.H.L. *Science*, 118, 4, 18-30, 1952.
94. SCHUBERT (G.), RIEZLER (W.). — *Klin. Wochschr.*, 24, 304, 1947.

95. SCHUBERT (G.), MAURER (W.), RIEZLER (W.). — *Klin. Wochschr.*, 26, 493, 1948.
96. SCHUBERT (G.), MAURER (W.), RIEZLER (W.). — *Klin. Wochschr.*, 26, 555, 1948.
97. SCHULTZE (M.O.). — *J. Biol. Chem.*, 129, 729, 1939.
98. SCHULTZE (M.O.), KUIKEN (K.A.). — *J. Biol. Chem.*, 137, 727, 1941.
99. SCHULTZE (M.O.). — *J. Biol. Chem.*, 138, 219, 1941.
100. SCHULTZE (M.O.), SIMMONS (S.J.). — *J. Biol. Chem.*, 142, 97, 1942.
101. SMITH (O.W.) and SMITH (G.S.). — *Proc. Soc. Biol. and Med.*, 198, 55, 1944.
102. SMITH (O.W.) and VANDERLINDE (R.E.). — *Endocrinology*, 49, 742, 1951.
103. SMITH (S.E.), ELLIS (G.H.). — *Arch. Biochem.*, 15, 181, 1947.
104. STURGEON (P.). — Valeurs physiologiques du cuivre, du fer sérique et de la porphyrine érythrocytaire chez les nouveau-nés et les enfants. *Pediatrics*, 13, 107-125, 1954.
105. STURGEON (P.), BRUBAKER (C.). — Carence cuprique chez les enfants. Etude d'un syndrome caractérisé par une hypocuprémie, une carence en fer, une anémie et une hypoprotéïnémie. *A.M.A. J. of Diseases of Children* (Chicago), 92-3, 254-263, 1956.
106. SULLIVAN (F.L.), MARTIN (H.L.), Mac DOMELL. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 69, 756, 1953.
107. THURSTON (M.N.). — Le cuivre dans les maladies démyélinisantes du système nerveux central. *Brain*, 71, 212-228, 1948.
108. TURPIN (R.), SCHMITT-JUBEAU (H.), JEROME (H.). — *C.R. Soc. Biol.*, 144, 352, 1950.
109. TURPIN (R.), JEROME (H.), SCHMITT-JUBEAU (H.). — Etude de la cuprémie au cours de diverses endocrinopathies infantiles. VI^e Congrès Internat. de Pédiatrie, Zurich, 1950.
110. TURPIN (R.), JEROME (H.), SCHMITT-JUBEAU (H.). — *C.R. Soc. Biol.*, 146, 1.703, 1952.
111. TURPIN (R.), JEROME (H.), SCHMITT-JUBEAU (H.). — Variations physio-pathologiques de la cuprémie chez l'enfant. *Sem. Hôp. Paris*, 45, 2.289-308, 1953.
112. UZMAN (L.), DENNY-BROWN (D.). — Amino-aciduria in hepato-lenticular degeneration. *Am. J. of Med. Sci.*, 215, 599-611, 1948.

113. UZMAN (L.), HOOD (B.). — The familial nature of amino-aciduria of Wilson's disease. *Am. J. of Med. Sci.*, 223, 392-400, 1952.
114. UZMAN (L.). — On the relationship of urinary copper excretion to the amino-aciduria in Wilson's disease. *Am. J. of Med. Sci.*, 226, 645-52, 1953.
115. UZMAN (L.). — Histochemical localization of copper with rubeanic acid. *Lab. Invest.*, 5, 299-305, 1956.
116. UZMAN (L.), IBER (F.L.), CHALMERS (T.O.), KNOWLTON (M.). — The mechanism of copper deposition in the liver in hepato-lenticular degeneration. *Am. J. of Med. Sci.*, 231, 511-518, 1956.
117. UZMAN (L.), JAKUS (M.A.). — The Kaiser-Fleischer ring ; a histochemical and electron-microscope study. *Neurology*, 7, 341-55, 1957.
118. UZMAN (L.). — Distribution intra-hépatique du cuivre et son rôle dans l'étiologie de la dégénérescence hépato-lenticulaire. *Arch. of Pathol.*, 64, 4, 464-79, 1957.
119. VRIES de (S.I.). — Métabolisme du cuivre et du fer chez les femmes enceintes et les nouveau-nés. *Ned. Tijdschr. Vertosk.*, 53, 137-63, 1953.
120. WINTROBE (M.M.), CARTWRIGHT (G.E.) and GUBLER (C.J.). — *J. Nutrition*, 50, 395, 1953.
121. WINTROBE (M.M.), CARTWRIGHT (G.E.). — Métabolisme du cuivre dans la maladie de Wilson. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 67, 232-41, 1954.
122. YOSHIKAWA (H.). — *Jap. J. Med. Sci.*, 11, 3, 195, 1937.
123. YOSHIKAWA (H.). — *Jap. J. Med. Sci.*, 11, 4, 89, 1938.
124. YOSHIKAWA (H.). — *Jap. J. Med. Sci.*, 11, 4, 211, 1939.
125. ZINDAHL (W.T.), HYMAN (I.) and COOK (E.D.). — Metabolism of copper in hepato-lenticular degeneration. *Neurology*, 3, 569-76, 1953.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
Métabolisme du cuivre	11
Besoins quotidiens et valeurs physiologiques	17
Carence en cuivre	21
Variations pathologiques	25
Application pratique des dosages du cuivre sanguin	49
Conclusions	55
Bibliographie	59

